

Aus der
Medizinischen Poliklinik
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz
(Dir.: Prof. Dr. R. Duesberg).

Über die Wirkung von Ildar
auf das Kreislaufverhalten des Menschen
im Stehversuch und nach körperlicher Belastung

Inaugural — Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
INGE KOHL
Mainz 1960

Aus der
Medizinischen Poliklinik
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz
(Dir.: Prof. Dr. R. Duesberg).

Über die Wirkung von Ildar
auf das Kreislaufverhalten des Menschen
im Stehversuch und nach körperlicher Belastung

Inaugural — Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
INGE KOHL

Mainz 1960



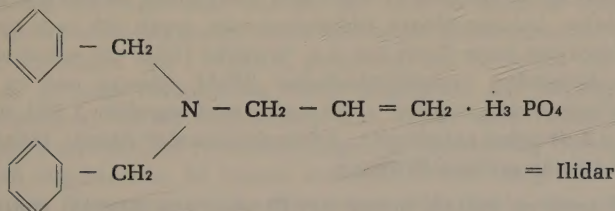
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. M. Herrmann

Referent: Priv. Doz. Dr. med. H. Spitzbarth

Über die Wirkung von Ilidar auf das Kreislaufverhalten des Menschen im Stehversuch und nach körperlicher Belastung

Da Kreislaufkrankheiten in den letzten Jahren immer mehr Bedeutung erlangt haben, ist es nicht erstaunlich, daß eine ganze Reihe Pharmaka zu ihrer Behandlung entwickelt und den Kliniken angeboten worden sind. Daß es dabei wirkungsvolle und weniger wirkungsvolle gibt, erscheint verständlich. Jedoch kann man im Hinblick auf ihre spezifische Wirksamkeit eine Reihe herausstellen, die sich in Experimenten an Tieren und bei sorgfältiger Beobachtung an klinischem Krankengut als besonders geeignet erwiesen haben.

Eines dieser Kreislaufmittel ist Ilidar. In mannigfachen Versuchen erwies es sich als ein Medikament, das hauptsächlich eine Wirkung auf die arteriellen Gefäße der Kreislaufperipherie entfaltet. Chemisch gesehen stellt es eine Dibenzazepinverbindung dar, die im Jahre 1951 von Wenner erprobt wurde, wobei ein „Anti-Adrenalin-Effekt“ festgestellt werden konnte. Er entwickelte in diesem Zusammenhang eine ganze Reihe von Verbindungen, die er verschieden substituierte. Als das wirksamste Derivat stellte sich das 6 - Allyl - 6,7 dihydro - 5H - dibenz (c, e) - azepin = Ilidar heraus, (Hersteller: Deutsche Hoffmann - La Roche A.-G., Grenzach (Baden)), ein siebengliedriges, heterocyclisches System, das in die Gruppe der Amine gehört und mittlerweile Bedeutung in der Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen gewonnen hat.



Seine pharmakologische Wirksamkeit wurde von den verschiedensten Autoren sowohl tierexperimentell als auch an klinischem Krankengut geprüft. Die ersten Versuche wurden von *Randall* und *Smith* an Hunden und Katzen, sowie an isolierten Därmen und Herzen von Meerschweinchen und Ratten durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß es sich bei Ilidar um ein Mittel von relativ kurzer Wirkungsdauer und geringer Toxizität handelt. Neben Blutdruckabfall konnte eine Blockierung der Adrenalin- und Arterenol-

wirkung nachgewiesen werden, die sich sowohl am Blutdruck (es trat kein Blutdruckanstieg mehr auf), als auch an der Kaninchennickhaut und an der isolierten Samenblase von Meerschweinchen zu erkennen gab; an der Kaninchennickhaut war nach Ilidar Vorbehandlung auch die Reizung auf neuralem Wege und bei Hunden der Karotinssinusreflex aufgehoben. Der „inhibitorische Effekt“ von Adrenalin und Isopropylarterenol auf den Blutdruck (Blutdruckabfall durch Gefäßerweiterung) war dagegen nicht blockiert.

Moore, Richardson und Green legten ihren Versuchsserien vier Bedingungen zu Grunde:

1. die direkten vasodilatatorischen Eigenschaften von Ilidar,
2. die Konstanz des vasodilatatorischen Effektes,
3. die Dosis, die benötigt wird, um auf eine Standarddosis von intraarteriell verabreichten Adrenalin eine totale Umkehr der Adrenalinwirkung zu erreichen,
4. die Dauer dieses Effektes.

Die Experimente wurden an der A. femoralis von Hunden durchgeführt, bei denen man zum Teil die Nervenbahnen der Hinterläufe durchtrennt hatte. Bei den Ergebnissen dieser Autoren konnte festgestellt werden, daß die Innervation bei der Wirkung von Ilidar bei intraarterieller Darreichung offensichtlich keine Rolle spielt, denn sowohl die benötigten Dosen, als auch die Wirkungsdauer waren in beiden Fällen weitgehend gleich.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch Griffin, Green, Youmans und Johnson, die ihre Versuche mit adrenalinblockierenden Substanzen zuerst an innervierten, dann an entnervten Hundextremitäten durchführten und dabei die Veränderung der Gefäße in Haut und Muskulatur studierten. Bei den oben angeführten Autoren Moore, Richardson usw. ergab sich nach einer intraarteriellen Injektion einer Dosis von 0,3 - 10 mg/kg Ilidar ein sofort einsetzender, langanhaltender, vasodilatatorischer Effekt. Ebenso rief es in einer Durchschnittsdosierung von 0,97 - 8,9 mg/kg eine ungefähr 1 Std. und 20 Minuten bis zu 5 Stunden anhaltende „Adrenalinumkehr“ hervor. Höhere Dosierung erzielte keine größere Wirkung.

Im Vergleich mit anderen Mitteln dieser Art (Priscol und Regitin) stellten Johnson, Green und Lanier gleiche Effekte fest. Bei Ilidar hielt er aber wesentlich länger an und stellte sich schon nach viel kürzerer Zeit ein.

Die Wirkung von Ilidar auf die Durchblutung der Niere wurde von Page und McCubbin tierexperimentell untersucht. Sie fanden dabei eine wesentliche Erhöhung der Plasmadurchströmung und eine Verbesserung der Nierendurchblutung, was sie auf die Verminderung des renalen Gefäßwiderstandes zurückzuführen.

Bei der Untersuchung wurde ein fluoreszierender Farbstoff, Thioflavin S, intravenös injiziert und die Gefäße in UV-Licht sichtbar gemacht. Dabei wurde beobachtet, daß Ilidar nicht nur die schon vorher beschriebene Wirkung auf die Niere hat, sondern auch vorher nicht durchblutete Glomerula eröffnet. Inwieweit diese Ergebnisse auch für die menschliche Niere von Bedeutung sind, konnten die Autoren zu diesem Zeitpunkt noch nicht entscheiden.

Handelt es sich in den bisher besprochenen Versuchsserien nur um Ergebnisse auf tierexperimentellem Gebiet, so waren die Versuche mit Ilidar an klinischen Krankengut nicht minder zahlreich; sie wurden seit 1955 in den verschiedensten Kliniken durchgeführt.

1955 untersuchten *Thölen, Bernstein und Gürtler* die Wirkung von Ilidar auf die Nierenfunktion des Menschen mit und ohne Nierenleiden. Bei langsamer Verabreichung in Form einer Dauerinjektion konnten folgende Ergebnisse gewonnen werden:

1. Vermehrung der Plasmadurchströmung
2. Zunahme der Glomerulumfiltration
3. Steigerung der Diurese.

Allerdings konnten diese Ergebnisse nur bei einer langsamen andauernden Verabreichung des Medikamentes erzielt werden.

Spezielle Beobachtung über das Verhalten der Conjunctivalgefäße nach intravenöser Verabreichung von Ilidar stellten *Jeffords und Stallworth* an. Sie untersuchten 12 Patienten mit peripheren Gefäßstörungen unter völlig gleicher Voraussetzung. Es wurde ihnen 1 mg/kg Ilidar in einer physiologischen Kochsalzlösung von 250 cm³ über 30 Minuten verabreicht bei konstanter Raumtemperatur. Dabei wurde der Blutdruck sofort und anschließend in Abständen von 5 Minuten gemessen. Die Patienten wurden angewiesen, jede kleinste Veränderung sofort anzugeben. Die Lösung wurde so lange verabreicht, bis sie aufgebraucht war. Wenn vorher schon maximaler Erfolg oder unerwünschte Nebenwirkungen in Erscheinung traten, wurde der Versuch abgebrochen. Es konnte auf diese Weise festgestellt werden, daß bei akuten Vasospasmen im allgemeinen eine Dosis von 0,2 – 0,8 mg/kg in 250 cm³ physiologischer Kochsalzlösung ausreichend war, um eine starke Gefäßerweiterung am Augenhintergrund zu erreichen.

Spätere Versuche der gleichen Autoren an Patienten mit peripheren arteriellen Gefäßspasmen zeigten wiederum eine vasodilatatorische Wirkung von Ilidar mit gleichzeitigem Ansteigen der Hauttemperatur. Dabei setzte bei intravenöser Verabreichung die Wirkung sofort ein. Außerdem verglich man die Behandlungsergebnisse bei sympathektomierten Patienten mit denen, die

mit Ilidar behandelt waren. Dabei konnte festgestellt werden, daß bei erfolglosem Fall einer Sympathektomie eine Ilidartherapie ebenfalls ohne Effekt blieb. Mit 75 – 100 mg peroral oder 1 mg/kg intravenös erreichte man die größte Wirkung. Die Blutdrucksenkung richtete sich dabei nach dem Ausmaß des Leidens. Bei Abbruch der Behandlung traten die alten Beschwerden erneut auf.

Green verglich die Patienten, bei denen man künstliche Gefäßspasmen hervorgerufen hatte, nach einer Gabe adrenolytisch wirksamer Medikamente miteinander. Dabei fand er, daß neben Priscol Ilidar die relativ günstigste Wirkung hatte.

In der chirurgischen Abteilung des St. Gertrauden-Krankenhauses in Berlin-Wilmersdorf wurden von Stephan Ilidar über 2 Jahre lang erprobt. Bei allen Patienten wurde eine Messung der Hauttemperatur und des Blutdruckes vor der Verabreichung vorgenommen. 60 Minuten nach der intravenösen Infusion war eine Normalisierung der Hauttemperatur der durchblutungsgestörten Glieder und ein Abfall des systolischen Blutdruckes bis auf 100 mm Hg erreicht. Abschließend wurde über 70 Patienten (Durchschnittsalter 57 Jahre) 4 x 1 bis 4 x 3 Dragées täglich in regelmäßigen Abständen verabreicht. Es zeigte sich keine unerwünschte Nebenwirkung. Blutbild und Nierenfunktion blieben unbeeinflusst. Eine Senkung des systolischen Blutdruckes wurde auch dann nicht beobachtet, wenn die periphere Durchblutung gebessert war. Übelkeit und Schwindelanfälle traten nur in 2 Fällen auf. Bei der Behandlung ergab sich, daß der Erfolg um so günstiger war, je proximaler der Gefäßverschluß lokalisiert war. Wenn die objektiv festgestellte Besserung subjektiv nicht wahrgenommen wurde, konnte man auch mit anderen Medikamenten eine subjektive Besserung nicht erreichen. Wo weder subjektiv noch objektiv ein Erfolg zu verzeichnen war, handelte es sich um sehr weit fortgeschrittene Stadien des Krankheitsbildes mit hochgradiger Starre des Gefäßsystems.

Auch Suter berichtet über Beobachtungen der Therapie mit Ilidar, teils in Form intraarterieller Injektionen in die A. femoralis, teils in Form i. v. Infusionen, teils in peroraler Darreichung. Bei der peroralen Gabe wurde mit 3 x 1 Dragée/Tag begonnen, die Dosis bis 4 x 3 Dragées/Tag gesteigert. Durch eine weitere Erhöhung der Dosis konnte keine größere Wirkung erzielt werden. Nur bei besonders schweren Krankheitsbildern entschloß sich Suter zu einer parenteralen Verabreichung, die jedoch immer durch perorale Gaben unterstützt wurde. Der Versuch, Ilidar intramuskulär zu geben, mußte jedoch wegen zu großer Schmerzhaftigkeit aufgegeben werden. Nebenwirkungen wurden bei peroraler Verabreichung nur selten beobachtet. Gelegentlich kam Nausea, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und das Auftreten eines „Drug-Fevers“ zur Beobachtung. Nach Absetzen des Mittels verschwanden

diese Erscheinungen wieder. Bei i. v. Gabe richtete sich das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen nach der Geschwindigkeit der Injektion. Erfolgte diese langsam, so waren diese relativ selten. Bei rascher Infusion klagten die Patienten über starke krampfartige Schmerzen in den Extremitäten. Objektiv war eine Rötung und starke Erwärmung der befallenen Extremität festzustellen. Aus diesen Beobachtungen schloß Suter, daß Ilidar hauptsächlich bei vasospastisch bedingten Durchblutungsstörungen wirkungsvoll sei. Ein Nachlassen der Wirkung bei langfristiger Behandlung konnte nicht festgestellt werden. Über gute Therapieerfolge konnte auch Spitzbarth berichten. Bei 35 Patienten im Alter von 44 bis 73 Jahren mit fast ausschließlich organisch bedingten Durchblutungsstörungen, zum Teil in weitfortgeschrittenem Stadium, bestanden subjektive Beschwerden in Gestalt von Kältegefühl und intensivem Ruheschmerz; objektiv wurde Kühle und Blässe der befallenen Extremitäten und Fehlen des Pulses festgestellt. Bei keinem der Patienten war eine Durchtrennung sympathischer Nervenbahnen vorgenommen worden. Als Ursache der Beschwerden ergab sich in 28 Fällen eine Arteriosklerose, die in 11 Fällen mit einem Diabetes mellitus kombiniert war. Alle Patienten wurden ausschließlich mit peroralen Gaben von Ilidar behandelt. Um unerwünschte Nebenwirkungen auszuschalten, wurde die anfängliche Dosis klein gereicht 3×1 Dragée / Tag und dann gesteigert. Wenn 3×3 Dragées / Tag ohne Erfolg blieben, wurde auch mit einer weiteren Steigerung keine Besserung erreicht. Im allgemeinen wären mit einer Dosierung von 3×2 bis 3×3 Dragées die besten Ergebnisse zu erhalten. Die Blässe der befallenen Extremitäten und der Ruheschmerz verschwanden, die Pulse wurden wieder fühlbar, und die Gehstrecke um das 4 – 5 fache verlängert. Auch hier ließ der Erfolg nach dem Absetzen des Mittels nach. Bei lang anhaltender Behandlung konnte man jedoch keinen Wirkungsverlust beobachten. Nebenerscheinungen traten bei peroraler Applikation nur selten auf. Nur bei 7 Patienten war die Behandlung ergebnislos. Es handelte sich hier allerdings auch um sehr stark veränderte organische Gefäßgebiete. Bei 4 rein funktionell und 8 klimakterisch bedingten Durchblutungsstörungen konnten bereits mit geringer Dosierung gute Erfolge verzeichnet werden. Auf Grund dieser Beobachtung vermutete man adrenolytische und sympathicolytische Eigenschaften von Ilidar, die nicht nur eine Vasodilatation der großen Gefäße, sondern auch die Eröffnung der Kollateralen bewirkten und so zu einer besseren Durchblutung führten. Es darf angenommen werden, daß Ilidar in der Lage ist, das Fortschreiten arterieller peripherer Durchblutungsstörungen zu verzögern und den Kranken wenigstens für einige Zeit Erleichterung zu verschaffen.

Mussnug behandelte 170 Patienten sowohl mit organischen, als auch rein funktionell bedingten Durchblutungsstörungen teils mit Ilidarinfusionen, teils mit peroralen Gaben. Besonders im Hinblick auf die Verträglichkeit

zeigte Ilidar im Vergleich zu anderen Mitteln Vorteile. Bei 170 Infusionen wurden zwar 5 mal Kollapsneigung, 6 mal Schüttelfrost, 4 mal Magenschmerzen und Übelkeit beobachtet, jedoch nur in 5 Fällen mußte die Ilidarbehandlung ganz abgesetzt werden, bei den anderen Fällen klangen die Beschwerden bei entsprechend geringer Dosierung ab. Bei peroraler Verabreichung traten keine nennenswerten Nebenerscheinungen auf. Im Ganzen gesehen erwies sich Ilidar auch hier als ein Mittel, das durch seine adreno- und sympathikolytischen Eigenschaften bei der Behandlung spastisch bedingter peripherer Durchblutungsstörungen eine günstige Wirkung entfaltete.

Wenn man die Versuchsergebnisse der einzelnen Autoren abschließend zusammenfaßt, kann festgestellt werden, daß von allen die auf Grund der adreno- und sympathikolytischen Eigenschaften beruhenden vasodilatatorischen und spasmolytischen Wirkungen von Ilidar übereinstimmend erwähnt werden.

Nierendurchblutung (Vermehrung der Plasmadurchströmung und Zunahme der Glomerulumfiltration) kam in einer Erweiterung spastisch verengter Gefäße am Augenhintergrund zum Ausdruck. Ein besonderer Vorteil ist seine perorale Verabreichung, bei der die unerwünschten Nebenwirkungen, wie Nausea, Drug-Fever, intensiver krampfartiger Schmerz in der betroffenen Extremität, starke Müdigkeit, Kopfschmerzen und Senkungen des Blutdrucks nicht so häufig vorkommen, wie bei intravenösen Infusionen oder intraarterieller Verabreichung in die A. femoralis. Trotzdem sind die Nebenerscheinungen zu beachten. Es handelt sich bei Ilidar also um ein Medikament, das zwar das Grundleiden selbst nicht zu beeinflussen vermag, aber dessen Fortschreiten verhindern und die subjektiven Schmerzen lindern kann.

Da bei den geschilderten Ergebnissen mit Nebenerscheinungen, insbesondere einer Neigung zu Hypotension, gerechnet werden muß, erschien es angezeigt, eine entsprechende Überprüfung an kreislaufgesunden Probanden bei peroraler Verabreichung von Ilidar durchzuführen. Es sollte dabei die Dosis ermittelt werden, die gerade noch den gewünschten therapeutischen Effekt, jedoch möglichst ohne Nebenerscheinungen, insbesondere Hypotonie, herbeiführt.

Methodik:

Bei 27 freiwilligen kreislaufgesunden Probanden bis zu 40 Jahre wurden an Hand des Blutdrucks und der Pulsfrequenz (nach Korotkoff) die Kreislaufverhältnisse vor und nach peroraler Applikation von Ilidar in Ruhe, nach körperlicher Belastung und im Stehen untersucht. Als Test für das Kreislauf-

verhalten wurden die Teile I und II der Kreislaufregulationsprüfung von Schellong und Lüderitz herangezogen. Im einzelnen wurde dabei folgendermaßen vorgegangen:

Nach der Bestimmung der Ruhewerte im Liegen standen die Probanden auf und blieben 10 Minuten stehen; während dieser Zeit wurde in Abständen von jeweils 1 Minute der Blutdruck und die Pulsfrequenz bestimmt; nach diesem 10 minütigen Stehen wurden die Probanden erneut in die Horizontal-lage gebracht und ebenfalls weiter Blutdruck und Pulsfrequenz im Minutenabstand gemessen; nach Erreichen der Ausgangswerte, die gewöhnlich nach längstens 5 Minuten festgestellt werden konnten, wurden die Probanden veranlaßt, schnell hintereinander 20 Kniebeugen zu machen und sich im unmittelbaren Anschluß daran wieder hinzulegen; sofort nach der Belastung und im Minutenabstand wurden dann wiederum Blutdruck und Pulsfrequenz bestimmt, bis der Ausgangswert erreicht war. Nach dieser Regulationsprüfung erhielten die Probanden Ilidar in peroraler Darreichung (4 – 6 Dragées zu 25 mg, je nach Gewicht des Probanden, in anfänglichen orientierenden Versuchen einmal 10 und in 2 Fällen je 8 Dragées) und 2 Stunden nach diesen peroralen Gaben wurden die Kreislaufregulationsprüfungen in der oben geschilderten Weise wiederholt. Es wurde dabei darauf geachtet, daß die Probanden sowohl vor der ersten Kreislaufregulationsprüfung als auch vor Ilidargabe und der zweiten Prüfung nüchtern waren und sich bereits längere Zeit, mindestens 1/2 Stunde, ruhig verhalten hatten. Außerdem wurden die Probanden nach subjektiven Mißempfindungen gefragt.

Ergebnisse:

Im Einzelnen sind die Versuchsergebnisse in den Tabellen 1 – 6 aufgeführt. Die vor der Ilidar-Applikation durchgeführten Kreislaufprüfungen nach Schellong und Lüderitz (10 Minuten Stehen, später 20 Kniebeugen) boten im wesentlichen keine Besonderheiten. In allen Fällen kam es während des 10-minütigen Stehens zu einer Einengung der Druckamplitude bei herabgesetzten systolischen Drucken und leicht angehobenen, unveränderten oder gelegentlich auch leicht herabgesetzten diastolischen Drucken, ohne daß dabei die kritische Grenze der Amplitudenverminderung unterschritten worden und ein Kollaps aufgetreten wäre. Lediglich in 2 Fällen (Nr. 6, 22; Tabellen 1 – 6) kam es gegen Ende des Stehens zu stärkeren Amplitudeneinengungen bis zu 15 mm Hg (Abb. 1 und 2). Die Pulsfrequenz wurde während des Stehens im allgemeinen leicht beschleunigt (maximal bis 36 Schläge / Min. Fall 2), ohne daß Tachycardien im eigentlichen Sinne beobachtet werden konnten.

Auch nach der körperlichen Belastung mit 20 Kniebeugen konnte vor der Ilidar-Medikation kein von der Norm abweichendes Verhalten des Blutdrucks und der Pulsfrequenz festgestellt werden. In allen Fällen kam es zur Steigerung des systolischen Blutdrucks mit Vergrößerung der Druckamplitude bei zunächst gesenktem und nur vereinzelt leicht erhöhtem diastolischen Druck und zu einer mäßigen Pulsfrequenzbeschleunigung. Bei jedem Probanden kehrten Blutdruck und Pulsfrequenz innerhalb von 4 Minuten zum Ausgangswert zurück.

2 Stunden nach der Verabreichung von Ilidar (jeweils 3 – 10 Dragées zu 25 mg als Einzeldosis) war der systolische Druck in der Mehrzahl der Fälle bei den liegenden Probanden um ca. 10 – 15 mm Hg (maximal bis 45 mm Hg, Fall 18) herabgesetzt; nur in 4 Fällen fand er sich leicht erhöht, wobei diese Erhöhung 10 mm Hg nicht überschritt und in 1. Fall blieb er unverändert (Tabelle 1). Der diastolische Druck verhielt sich demgegenüber uncharakteristischer; es kam sowohl zu Senkungen (bis zu 25 mm Hg) als auch zu leichten Anstiegen (bis maximal 20 mm Hg) des diastolischen Druckes, oder er verharrte in einer größeren Zahl als der systolische Druck in der Ausgangslage. Als Folge dieses hinsichtlich des Ausmaßes unterschiedlichen Verhaltens der systolischen und diastolischen Drucke resultierte eine Einengung der Druckamplitude bis zu 25 mm Hg (bis zu 50 % des Ausgangswertes), die nur selten vermißt wurde; in 4 Fällen (Nr. 3, 11, 14, 20) fand sich die Druckamplitude leicht vergrößert (bis zu 15 mm Hg = 42,8 % des Ausgangswertes, Fall 20). Eine sichere Abhängigkeit des Ausmaßes der Druckveränderungen von der verabreichten Dosis war nicht festzustellen; immerhin kamen bei höheren Dosen (über 5 – 6 Dragées) häufiger größere Druckamplituden-Verkleinerungen zur Beobachtung als bei den kleineren Dosen von 3 und 4 Dragées.

In den unter der Wirkung von Ilidar durchgeführten Stehversuchen (2 Stunden nach der peroralen Ilidar-Applikation) war die Druckamplitude, mit Ausnahme von 5 Fällen (Nr. 3, 12, 15, 18, 26, Tabelle 2), bei jedem Probanden stärker eingeengt als vor Ilidar (Tabelle 2, Abb. 3, 4, 5, 6). Diese Einengung kam dabei vorwiegend durch eine stärkere Senkung des systolischen Druckes zustande, während der diastolische Druck sich im allgemeinen ähnlich verhielt wie vor Ilidar. In 5 Fällen (Nr. 6, 7, 8, 9, 21) trat allerdings nach Ilidar während des Stehens ein Kreislaufkollaps auf, wobei der Druck in der A. brachialis nicht mehr gemessen werden konnte und der Stehversuch abgebrochen werden mußte (Abb. 1, 7, 8, 9).

Auch beim Stehversuch und auch beim Auftreten der Kollapszustände war für das Ausmaß der Blutdruckveränderungen die absolute Größe der Dosis nicht unbedingt ausschlaggebend; es fanden sich in Einzelfällen sowohl

große Amplitudeneinengungen und Kollapszustände bei relativ kleinen Ilidar-Dosen (3 Dragées) (Fall Nr. 1, 4, 5, 20) (Abb. 7, 8, 10), als auch weniger deutliche Veränderungen im Stehversuch unter Ilidar gegenüber dem ohne Ilidar bei relativ großen Dosen (6 – 10 Dragées) (Fall 13, 22, 23, 25, 27) (Abb. 4). Allerdings war dabei unverkennbar, daß die Neigung zu ausgeprägten Senkungen des systolischen Drucks und zur Einengung der Druckamplitude im Stehen mit der Erhöhung der verabfolgten Dosis zunahm.

Die Pulsfrequenz fand sich gegenüber dem Liegen im Stehen unter Ilidar in 21 Fällen stärker beschleunigt als ohne Ilidar (Tabelle 4). In 6 Fällen war sie im Stehen gegenüber dem Liegen nach Ilidar weniger ausgeprägt als vor Ilidar (Fall 2, 13, 15, 16, 18, 26). Eine sichere Dosisabhängigkeit war nicht zu erkennen; jedoch kamen in den Fällen, die mit einem orthostatischen Kollaps einhergingen, stets stark ausgeprägte Pulsfrequenzsteigerungen im Stehen unter Ilidar zur Beobachtung, die bei dem gleichen Probanden im Stehen ohne Ilidar weniger deutlich waren (Fall 6, 7, 8, 9, 21).

Die Belastung mit 20 Kniebeugen nach Ilidarvorbereitung wurde bei den Probanden nicht durchgeführt, bei denen der Stehversuch zu einem orthostatischen Kollaps Anlaß gegeben hatte (Fall 5, 6, 7, 8, 9, 21). Im übrigen erreichte der systolische Blutdruck nach der Belastung unter Ilidar in 12 Fällen nicht den gleichen hohen Wert als ohne Ilidar, in 5 Fällen wurde der gleiche Wert wie ohne Ilidar gemessen und in 3 Fällen lag er nach der Belastung unter Ilidar um 5 mm Hg höher als ohne Ilidar.

Der diastolische Druck verhielt sich unterschiedlich; teilweise lag er nach der Belastung unter Ilidar etwas niedriger (bis zu 10 mm Hg), teilweise etwas höher (bis zu 20 mm Hg) als ohne Ilidar; in 9 Fällen bot er unter Ilidar den gleichen Wert wie ohne Ilidar. Die Druckamplitude unmittelbar nach der Belastung war in 3 Fällen ebenso groß wie ohne Ilidar, in weiteren Fällen fand sie sich leicht vergrößert (5 – 25 mm Hg, Fall 15, 17, 25) und in den übrigen Fällen verkleinert (maximal in 1 Fall bis zu 60 mm Hg, im allgemeinen jedoch 10 – 25 mm Hg). Diese Verkleinerung der Druckamplitude beruhte darauf, daß unter Ilidar der diastolische Druckabfall nach der Belastung nicht so ausgeprägt als ohne Ilidar erfolgte, bzw. daß unter Ilidar der systolische Druckanstieg nach der Belastung weniger stark ausgeprägt war als ohne Ilidar (Tabelle 3).

Das Verhalten der Pulsfrequenz nach der Belastung unter Ilidar gegenüber der Belastung ohne Ilidar ließ bei Betrachtung der absoluten Schlagzahl keine überzeugende Unterschiede erkennen (Tabelle 5). In 7 Fällen war unter Ilidar die Pulsfrequenz unmittelbar nach der Belastung um ein Weniges mehr beschleunigt (bis zu 12 Schlägen pro Minute) als ohne Ilidar, in 3

Fällen kamen die gleichen Pulsfrequenzsteigerungen zustande (Fall 12, 14, 27) und in 10 Fällen war die Pulsfrequenzsteigerung nach Belastung unter Ilidar weniger ausgeprägt als ohne Ilidar.

Von Bedeutung erschienen auch Nebenwirkungen, die nach der Ilidar-Verabreichung von den Probanden angegeben oder vom Untersucher beobachtet wurden. 5 Probanden klagten über Müdigkeit, weitere 5 über Kopfschmerzen, 2 über „Schwindelgefühl“, 2 über „Übelkeit“, bei 1 trat Erbrechen auf, bei 1 anderem kam es zu Schweißausbrüchen und bei 3 Probanden trat eine allgemeine Unruhe auf, die mit einer Schlaflosigkeit in der folgenden Nacht gekoppelt war (Tabelle 7). 17 der 27 Probanden hatten auf Befragen über keine subjektiven Erscheinungen zu berichten. Dabei war unverkennbar, daß die Nebenwirkungen, insbesondere bei der höheren Dosierung (über 3 – 4 Dragées pro Einzeldosis) sowohl zahlenmäßig als auch hinsichtlich ihres Stärkegrades zur Beobachtung kamen. Dosen von 8 und 10 Dragées boten in jedem Falle so starke subjektive und teils auch objektive (Kollaps) Nebenwirkungen, daß bei weiteren Versuchen derartige hohe Dosen vermieden wurden; aber auch Einzeldosen von 4 – 6 Dragées führten in einem relativ hohen Prozentsatz zu Nebenwirkungen, sodaß ihre Verabreichung besser unterbleiben sollte. Diese Nebenwirkungen wurden 30 – 60 Minuten nach der peroralen Applikation erkennbar und blieben unterschiedlich lang bestehen. Am deutlichsten waren sie während des Stehversuches ausgeprägt und ließen dabei zuweilen auch eine Abhängigkeit von einer stärkeren Einengung der Blutdruckamplitude erkennen (Kopfschmerz, Schwindelgefühl); in diesen Fällen blieben sie nicht lange bestehen, sondern verschwanden meist mit dem Hinlegen oder kürzere Zeit danach wieder. In anderen Fällen, bei denen es meist bei höherer Dosierung zu Erscheinungen seitens des Intestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen) oder zu allgemeiner Unruhe kam, wurden sie auch bereits vor dem Stehversuch erkennbar und hielten meist stundenlang, mitunter bis zum nächsten Morgen, also 12 – 18 Stunden, an. Eine sichere Parallelität zwischen dem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen und stärkeren Abweichungen des Blutdruckverhaltens konnte nicht festgestellt werden. Bei einigen Probanden standen die Erscheinungen des Intestinaltraktes (z. B. Fall 22), bei anderen die des Kreislaufs im Vordergrund.

Diskussion:

Die Überprüfung der Ilidar-Wirkung auf den Kreislauf im Stehversuch nach Schellong läßt die von früheren Untersuchern (Wenner; Randall and Smith; Moore, Richardson and Green; Griffin, Green, Youmans and Johnson; Johnson, Green and Lanier; Cubbin and Page; Green) festgestellten adre-

nolytischen und sympathikolytischen Eigenschaften gut erkennen. Bereits beim liegenden Probanden kam in analoger Weise wie bei anderen Pharmaka, die sympathikolytische Wirkung besitzen (z. B. Phenothiazine u. a.) (Spitzbarth, Bauer und Weyland), eine Verkleinerung der Blutdruckamplitude mit Absinken des systolischen, bei uncharakteristischem Verhalten des diastolischen Drucks zur Beobachtung (Tabelle 1); wenn diese Einengung der Druckamplitude auch nicht sehr ausgeprägt erscheint, so läßt sie doch an ein Versacken eines Teiles des Blutes in den abhängigen Körperpartien auch schon beim liegenden Probanden denken, wobei eine Verschiebung eines Teiles der Blutmenge aus den arteriellen Gefäßgebieten in das sog. „Niederdrucksystem“ (Gauer; Gauer und Henry) wahrscheinlich ist. Besonders deutlich wurde dieses Kreislaufverhalten beim Stehversuch, bei dem unter Ilidar-Wirkung die Druckamplitude stärker eingeengt gefunden wurde als ohne Ilidar (Tabelle 2; Abb. 3 – 6). Bei 6 Fällen trat unter Ilidar im Stehen ein Kreislaufkollaps auf, bei dem der Druck der A. brachialis nicht mehr gemessen werden konnte; diese Kollapszustände müssen die Folge einer durch die sympathikolytischen bzw. adrenolytischen Eigenschaften des Ilidar provozierten peripheren orthostatischen Insuffizienz aufgefaßt werden, wie sie sonst auch gelegentlich in Form einer „postural hypotension“ (Bradbury and Egglesten) bzw. einer „hypodynamen Regulationsstörung“ (Schellong) bei neurologischen Erkrankungen (z. B. Tabes dorsalis, Bulbärparalyse) auftreten kann (Strisover; Schur).

Bei der unter Ilidar durchgeführten Belastung waren gegenüber der Belastung ohne Ilidar keine so ausgeprägten Unterschiede hinsichtlich des Verhaltens des Blutdrucks erkennbar. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß der systolische Druck nach der Belastung unter Ilidar nicht im gleichen Maße anstieg wie ohne Ilidar. Wenn man in Betracht zieht, daß zu einer Belastung mit Kniebeugen nur die Probanden herangezogen wurden, bei denen im Stehen ein Kollaps nicht aufgetreten war, darf das Ausbleiben eines gleichhohen Anstieges des systolischen Drucks nach der Belastung unter Ilidar ebenfalls mit der adrenolytischen Wirkung des Ilidar in Zusammenhang gebracht werden, wobei wahrscheinlich keine völlige Adrenolyse bzw. Sympathikolyse durch eine relativ niedrige Dosierung erreicht, sondern nur ein inhibitorischer Effekt erzielt worden ist.

Auch in den Nebenwirkungen, insbesondere soweit sie als Müdigkeit, Unruhe, Schweißausbrüche, Übelkeit und Erbrechen in Erscheinung traten (Tabelle 7), kam die Adreno- und Sympathikolyse des Ilidar mit Überwiegen des parasymphathischen Systems zum Ausdruck.

Wenn auch im Einzelfall eine sichere Dosisabhängigkeit hinsichtlich des Auftretens und der Stärke von Nebenwirkungen nicht erkennbar war, so war

doch nicht zu übersehen, daß bei höheren (6 Dragées zu je 25 mg und mehr) Dosen häufig ein von der Norm abweichendes Kreislaufverhalten und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen zur Beobachtung kamen. Es erscheint deshalb ratsam, bei der Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, bei der sich Ilidar bewährt hat (*Jeffords and Stallworth; Green; Stephan; Suter; Spitzbarth; Mussgnug*), auf diese Erfahrungen Rücksicht zu nehmen und die Einzeldosis entsprechend niedrig (maximal bis 4 Dragées zu je 25 mg) zu wählen. Diese Forderung erscheint auch um so leichter zu erfüllen als es von den klinischen Erfahrungen her bekannt ist, daß bei der Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen praktisch in allen Fällen Einzeldosen von 3 Dragées (zu je 25 mg) ausreichen, um einen maximal möglichen Effekt zu erzielen (*Suter; Stephan; Spitzbarth; Siegenthaler*).

Zusammenfassung:

Bei siebenundzwanzig kreislaufgesunden Probanden wurde die Wirkung des Adreno- und Sympathikolytikums Ilidar auf das Blutdruckverhalten beim Stehversuch nach *Schellong* und nach körperlicher Belastung untersucht. Unter Ilidar kommt es in der Regel zu einer stärkeren Einengung der Blutdruckamplitude im Stehen als ohne Ilidar, wobei insbesondere ein Absinken des systolischen bei uncharakteristischem diastolischem Druck beobachtet werden konnte. Bei höherer Dosierung (6 Dragées zu 25 mg und mehr) kam es im Stehen unter Ilidar wiederholt zu Kollapszuständen im Sinne einer „hypodynamen Regulationsstörung“ (*Schellong*), die ebenso wie ein geringer systolischer Druckanstieg nach Belastung und die beobachteten Nebenwirkungen mit Vorherrschen parasympathikotoner Zeichen (Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch, Unruhe usw.) einen Hinweis auf die adreno- bzw. sympathikolytischen Wirkungen des Ilidar zu geben vermögen. Auf Grund dieser Erfahrungen wird empfohlen, die Einzeldosis von Ilidar bei der Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen nicht höher als 4 Dragées (zu 25 mg) zu wählen.

Literatur

1. Bradbury, S., and C. Egglester: Amer. Heart J. 1 (1952), 73
2. Gauer, O. H.: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 22 (1956), 61
3. Gauer, O. H., und J. P. Henry: Klin. Wschr. (1956), 356
4. Green, H. D.: Circulation XV (1957), 762
5. Griffin, P. P., H. D. Green,
P. L. Youmans and H. D. Johnson: J. Pharmacol. exper. Therap. 110 (1954), 93
6. Jeffords, J. V., and J. M. Stallworth: Angiology (Baltimore) 7 (1956), 445
7. Johnson, H. D., H. D. Green and
J. T. Lanier: J. Pharmacol. exper. Therap. 108 (1953), 144
8. Moore, P. E., A. W. Richardson and
H. D. Green: a) Fed. Proc. 11 (1951), 377
b) J. Pharmacol. exper. Therap. 106
(1952), 14
9. Mussgnug, G.: Medizinische 1958, 1334
10. Page, I. H., and J. W. McCubbin: Amer. J. Physiol. 173 (1953), 411
11. Randall, C. O. and T. H. Smith: J. Pharmacol. exper. Therap. 103 (1951), 10
12. Schellong, F. und B. Lüderitz: Regulationsprüfung des Kreislaufs;
D. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 1954
13. Schur, M.: Wiener Arch. inn. Med. 29 (1936), 271
14. Siegenthaler, P.: Schweiz. med. Wschr. 89 (1959), 460
15. Spitzbarth, H.: Fortschr. Med. 76 (1958), 589
16. Spitzbarth, H., H. Bauer und H. Weyland: Dtsch. Med. Wschr. 80 (1955), 406
17. Stephan, H. J.: Ärztl. Wschr. 12 (1957), 762
18. Schrisewer, R.: Z. klin. Med. 117 (1931), 384
19. Suter, L.: Praxis, (Bern) 45 (1956), 1221
20. Thölen, H., A. Bernstein und A. Gürtler: Schweiz. med. Wschr. 85 (1955), 1122
21. Wenner, W.: Organ. Chem. 16 (1951), 1475

Herrn Prof. Dr. med. Herbert Spitzbarth sei für die freundliche Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit ergebenst gedankt.

Außerdem danke ich der Firma Deutsche Hoffmann – La Roche A.-G., Grenzach (Baden), für die freundliche Überlassung der benötigten Versuchsmengen von Iliar.

Lebenslauf

Ich, Inge Kohl, wurde am 12. Dezember 1936 als Tochter des Kaufmanns Carl August Kohl und seiner Gattin Lore geb. Scheller, in Mainz geboren.

Im Herbst 1943 kam ich in die Volksschule in Mainz, 1946 in die Oberschule. Ostern 1955 machte ich das Abitur und besuchte von Mai desselben Jahres bis Juli 1957 die Medizinische Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, in der ich auch im Sommer 1957 das ärztliche Vorexamen ablegte. Danach studierte ich 2 Semester in München. Im November 1958 ging ich nach Freiburg, wo ich seitdem studiere und im Sommer 1960 das medizinische Staatsexamen ablegen will.

Inge Kohl

Name	Alter	Dosis in Dragées à 25 mg	RR. ohne Ilidar / mm Hg	RR. mit Ilidar / mm Hg	Absolute Veränderung der Druckamplitude nach Ilidar und in % des Wertes ohne Ilidar.
1. H. F. (f)	21	3	145 / 80	130 / 90	— 25 mm Hg = — 38,5% d.A.W.
2. G. S. (f)	13	3	120 / 65	105 / 65	— 15 mm Hg = — 27,3% d.A.W.
3. H. B. (f)	16	3	115 / 70	120 / 70	+ 5 mm Hg = + 11,1% d.A.W.
4. M. B. (f)	32	3	110 / 70	100 / 80	— 20 mm Hg = — 40 % d.A.W.
5. L. D. (f)	25	4	120 / 80	105 / 80	— 15 mm Hg = — 37,5% d.A.W.
6. W. S. (m)	20	8	140 / 85	125 / 85	— 15 mm Hg = — 60 % d.A.W.
7. E. J. (f)	18	4	120 / 70	125 / 85	— 10 mm Hg = — 20 % d.A.W.
8. J. R. (f)	14	3	105 / 55	95 / 70	— 25 mm Hg = — 50 % d.A.W.
9. H. S. (f)	31	4	120 / 75	100 / 60	— 5 mm Hg = — 11,1% d.A.W.
10. C. A. (f)	20	4	125 / 80	105 / 70	— 10 mm Hg = — 22,2% d.A.W.
11. W. S. (m)	32	5	140 / 90	120 / 65	+ 5 mm Hg = + 10 % d.A.W.
12. H. L. (m)	24	4	135 / 80	120 / 85	— 20 mm Hg = — 36,4% d.A.W.
13. W. B. (m)	24	6	140 / 80	115 / 60	— 5 mm Hg = — 8,4% d.A.W.
14. J. S. (f)	17	4	120 / 80	130 / 80	+ 10 mm Hg = + 25 % d.A.W.
15. A. H. (m)	30	4	140 / 95	110 / 70	— 5 mm Hg = — 11,1% d.A.W.
16. H. O. (m)	22	6	135 / 75	115 / 90	— 35 mm Hg = — 58,4% d.A.W.
17. J. K. (f)	18	4	105 / 60	115 / 70	= 0 mm Hg = + 0 % d.A.W.
18. H. S. (m)	34	6	140 / 80	95 / 60	— 25 mm Hg = — 41,7% d.A.W.
19. G. N. (m)	20	6	135 / 75	120 / 80	— 20 mm Hg = — 33,4% d.A.W.
20. J. H. (f)	19	4	120 / 65	120 / 60	+ 15 mm Hg = + 42,8% d.A.W.
21. K. F. (m)	25	6	130 / 85	130 / 100	— 15 mm Hg = — 18,1% d.A.W.
22. C. W. (f)	29	10 (!)	110 / 75	110 / 60	— 25 mm Hg = — 31,8% d.A.W.
23. H. U. (m)	30	6	135 / 80	120 / 75	— 10 mm Hg = — 20 % d.A.W.
24. H. S. (m)	26	5	160 / 80	140 / 85	— 10 mm Hg = — 36,4% d.A.W.
25. H. W. (m)	29	6	130 / 80	120 / 80	— 10 mm Hg = — 20 % d.A.W.
26. L. K. (f)	41	4	115 / 60	105 / 70	— 10 mm Hg = — 36,4% d.A.W.
27. M. G. (f)	19	8	120 / 80	110 / 90	— 20 mm Hg = — 50 % d.A.W.

TABELLE 1

Name	Alter	Dosis in Dragées à 25 mg	RR. ohne Ilidar / mm Hg	RR. mit Ilidar / mm Hg	Größte Veränderung der Druckamplitude im Stehen nach Ilidar gegenüber dem entspr. Wert ohne Ilidar.
1. H. F. (f)	21	3	140 / 90	125 / 100	— 25 mm Hg = — 50 % d.A.W.
2. G. S. (f)	13	3	105 / 70	90 / 70	— 15 mm Hg = — 42,9% d.A.W.
3. H. B. (f)	16	3	120 / 70	120 / 70	= 0 mm Hg = + 0 % d.A.W.
4. M. B. (f)	32	3	105 / 70	90 / 80	— 25 mm Hg = — 71,4% d.A.W.
5. L. D. (f)	25	4	130 / 90	100 / 90	— 30 mm Hg = — 60 % d.A.W.
6. W. S. (m)	20	8	130 / 85	Kollaps	Kollaps
7. E. J. (f)	18	4	125 / 75	Kollaps	Kollaps
8. J. R. (f)	14	3	110 / 50	Kollaps	Kollaps
9. H. S. (f)	31	4	110 / 80	Kollaps	Kollaps
10. C. A. (f)	20	4	130 / 80	120 / 75	— 5 mm Hg = — 10 % d.A.W.
11. W. S. (m)	32	5	160 / 100	120 / 80	— 20 mm Hg = — 33,3% d.A.W.
12. H. L. (m)	24	4	115 / 90	100 / 75	= 0 mm Hg = + 0 % d.A.W.
13. W. B. (m)	24	6	135 / 100	120 / 90	— 5 mm Hg = — 14,3% d.A.W.
14. J. S. (f)	17	4	110 / 80	90 / 70	— 10 mm Hg = — 33,3% d.A.W.
15. A. H. (m)	30	4	140 / 110	130 / 85	+ 15 mm Hg = + 50 % d.A.W.
16. H. O. (m)	22	6	145 / 85	125 / 90	— 25 mm Hg = — 31,7% d.A.W.
17. J. K. (f)	18	4	105 / 70	95 / 70	— 10 mm Hg = — 71,4% d.A.W.
18. H. S. (m)	34	6	130 / 90	130 / 90	= 0 mm Hg = + 0 % d.A.W.
19. G. N. (m)	20	6	135 / 75	125 / 75	— 10 mm Hg = — 16,7% d.A.W.
20. J. H. (f)	19	4	120 / 70	105 / 80	— 25 mm Hg = — 50 % d.A.W.
21. K. F. (m)	25	6	135 / 85	Kollaps	Kollaps
22. C. W. (f)	29	10 (!)	100 / 70	100 / 80	— 10 mm Hg = — 33,3% d.A.W.
23. H. U. (m)	30	6	135 / 75	135 / 80	— 5 mm Hg = — 8,3% d.A.W.
24. H. S. (m)	26	5	130 / 80	115 / 85	— 20 mm Hg = — 40 % d.A.W.
25. H. W. (m)	29	6	105 / 80	95 / 75	— 5 mm Hg = — 20 % d.A.W.
26. L. K. (f)	41	4	120 / 100	120 / 70	+ 30 mm Hg = — 150 % d.A.W.
27. M. G. (f)	19	8	160 / 100	140 / 90	— 10 mm Hg = — 16,4% d.A.W.

TABELLE 2

Name	Alter	Dosis in Dragées à 25 mg	RR. ohne Ilidar / mm Hg	RR. mit Ilidar / mm Hg	Größte Veränderung der Druckamplitude nach Belastung unter Ilidar gegenüber dem entspr. Wert ohne Ilidar.
1. H. F. (f)	21	3	180 / 80	185 / 95	— 10 mm Hg = — 10 % d.A.W.
2. G. S. (f)	13	3	170 / 50	160 / 50	— 10 mm Hg = — 8,3% d.A.W.
3. H. B. (f)	16	3	140 / 45	140 / 50	— 5 mm Hg = — 5,3% d.A.W.
4. M. B. (f)	32	3	115 / 60	105 / 80	— 30 mm Hg = — 55,6% d.A.W.
5. L. D. (f)	25	4	145 / 75	Kollaps	Kollaps
6. W. S. (m)	20	8	175 / 105	Kollaps	Kollaps
7. E. J. (f)	18	4	130 / 60	Kollaps	Kollaps
8. J. R. (f)	14	3	125 / 45	Kollaps	Kollaps
9. H. S. (f)	31	4	140 / 40	Kollaps	Kollaps
10. C. A. (f)	20	4	160 / 60	140 / 60	— 20 mm Hg = — 20 % d.A.W.
11. W. S. (m)	32	5	190 / 80	145 / 70	— 35 mm Hg = — 38,1% d.A.W.
12. H. L. (m)	24	4	140 / 70	140 / 70	= 0 mm Hg = + 0 % d.A.W.
13. W. B. (m)	24	6	155 / 70	145 / 80	— 20 mm Hg = — 23,5% d.A.W.
14. J. S. (f)	17	4	130 / 45	130 / 45	= 0 mm Hg = + 0 % d.A.W.
15. A. H. (m)	30	4	160 / 80	160 / 75	+ 5 mm Hg = + 6,3% d.A.W.
16. H. O. (m)	22	6	165 / 65	140 / 60	— 20 mm Hg = — 20 % d.A.W.
17. J. K. (f)	18	4	125 / 80	130 / 80	+ 25 mm Hg = + 55,6% d.A.W.
18. H. S. (m)	34	6	185 / 75	160 / 75	— 25 mm Hg = — 22,6% d.A.W.
19. G. N. (m)	20	6	180 / 60	180 / 60	= 0 mm Hg = + 0 % d.A.W.
20. J. H. (f)	19	4	155 / 60	140 / 60	— 15 mm Hg = — 15,8% d.A.W.
21. K. F. (m)	25	6	160 / 95	Kollaps	Kollaps
22. C. W. (f)	29	10	140 / 60	100 / 80	— 60 mm Hg = — 75 % d.A.W.
23. H. U. (m)	30	6	160 / 60	145 / 65	— 20 mm Hg = — 20 % d.A.W.
24. H. S. (m)	26	5	160 / 80	155 / 80	— 5 mm Hg = — 6,7% d.A.W.
25. H. W. (m)	29	5	150 / 75	165 / 80	+ 10 mm Hg = + 13,1% d.A.W.
26. L. K. (f)	41	4	135 / 60	125 / 60	— 10 mm Hg = — 13,1% d.A.W.
27. M. G. (f)	19	8	140 / 75	145 / 110	— 30 mm Hg = — 46,2% d.A.W.

TABELLE 3

Name	Alter	Dosis in Dragées à 25 mg	Ohne Ilidar		Frequenzzunahme im Stehen ohne Ilidar	mit Ilidar		Frequenzzunahme im Stehen nach Ilidar in % d.A.W.
			Liegen	Stehen		Liegen	Stehen	
1. H. F. (f)	21	3	84	90	+ 6 mmHg = + 6,3%	72	84	12 mmHg = 16,7%
2. G. S. (f)	13	3	78	114	+ 36 mmHg = 46,2%	72	84	12 mmHg = 16,7%
3. H. B. (f)	16	3	72	96	24 mmHg = 33,3%	72	102	30 mmHg = 41,7%
4. M. B. (f)	32	3	84	96	12 mmHg = 14,3%	72	90	18 mmHg = 25 %
5. L. D. (f)	25	4	60	66	6 mmHg = 10 %	84	96	12 mmHg = 14,3%
6. W. S. (m)	20	8	66	66	0 mmHg = 0 %	66	90	14 mmHg = 36,5%
7. E. J. (f)	18	4	78	78	0 mmHg = 0 %	72	102	30 mmHg = 41,7%
8. J. R. (f)	14	3	84	102	+ 8 mmHg = 21,4%	72	102	30 mmHg = 41,7%
9. H. S. (f)	31	4	90	102	+ 12 mmHg = 13,3%	90	108	18 mmHg = 20 %
10. C. A. (f)	20	4	72	90	+ 18 mmHg + 25 %	72	102	30 mmHg = 41,7%
11. W. S. (m)	32	5	66	72	+ 6 mmHg + 9,9%	60	78	18 mmHg = 30 %
12. H. L. (m)	24	4	84	72	+ 12 mmHg = 14,3%	66	96	30 mmHg = 36,5%
13. W. B. (m)	24	6	78	90	+ 12 mmHg = + 15,4%	84	90	6 mmHg = 7,2%
14. J. S. (f)	17	4	84	90	+ 6 mmHg = + 7,1%	84	92	- 12 mmHg = - 14,3%
15. A. H. (m)	30	4	72	90	+ 18 mmHg = + 2,5%	72	84	12 mmHg = 16,7%
16. H. O. (m)	22	6	54	66	+ 12 mmHg = 22,2%	66	72	6 mmHg = 9,1%
17. J. K. (f)	18	4	72	90	+ 18 mmHg = + 20 %	72	96	24 mmHg = 33,3%
18. H. S. (m)	34	6	72	84	+ 12 mmHg = 6,5%	78	72	- 6 mmHg = - 7,7%
19. G. N. (m)	20	6	78	84	+ 6 mmHg = + 7,7%	66	78	12 mmHg = 18,2%
20. J. H. (f)	19	4	72	78	+ 6 mmHg = + 8,3%	60	84	24 mmHg = 40,0%
21. K. F. (m)	25	6	84	102	+ 18 mmHg = + 21,4%	78	96	18 mmHg = 23,1%
22. C. W. (f)	29	10	72	102	+ 30 mmHg = + 41,5%	54	84	30 mmHg = 55,6%
23. H. U. (m)	30	6	78	90	+ 12 mmHg = + 15,4%	78	90	12 mmHg = 15,4%
24. H. S. (m)	26	5	66	84	+ 18 mmHg = + 27,3%	66	78	12 mmHg = 18,2%
25. H. W. (m)	29	6	66	78	+ 12 mmHg = + 18,3%	66	102	36 mmHg = 54,5%
26. L. K. (f)	41	4	78	90	+ 12 mmHg = + 15,4%	66	72	6 mmHg = 9,1%
27. M. G. (f)	19	8	90	114	+ 24 mmHg = + 26,7%	90	114	24 mmHg = 26,7%

TABELLE 4

Name	Alter	Dosis in Dragées à 25 mg	Ruhe	Belastung	Frequenzzunahme nach Belastung ohne Ilidar i.d.A.W.	Ruhe	Belastung	Frequenzzunahme nach Belastung unter Ilidar i.d.A.W.
1. H. F. (f)	21	3	84	108	24 mHg = 67,5%	72	102	30 mHg = 13,0%
2. G. S. (f)	13	3	78	114	36 mHg = 33,5%	72	102	30 mHg = 13,0%
3. H. B. (f)	16	3	72	102	30 mHg = 29,6%	72	90	18 mHg = 25 %
4. M. B. (f)	32	3	84	114	30 mHg = 26,3%	72	96	24 mHg = 25 %
5. L. D. (f)	25	4	60	96	36 mHg = 37,5%	84	Kollaps	Kollaps
6. W. S. (m)	20	8	66	96	36 mHg = 37,5%	66	Kollaps	Kollaps
7. E. J. (f)	18	4	78	102	24 mHg = 23,5%	72	Kollaps	Kollaps
8. J. R. (f)	14	3	84	108	24 mHg = 22,2%	72	Kollaps	Kollaps
9. H. S. (f)	31	4	90	96	6 mHg = 6,3%	90	Kollaps	Kollaps
10. C. A. (f)	20	4	72	108	36 mHg = 33,3%	72	96	24 mHg = 33,3%
11. W. S. (m)	32	5	66	108	44 mHg = 40,8%	60	102	32 mHg = 53,3%
12. H. L. (m)	24	4	84	90	6 mHg = 6,7%	66	72	6 mHg = 9,1%
13. W. B. (m)	24	6	78	102	24 mHg = 35,3%	84	102	18 mHg = 25 %
14. J. S. (f)	17	4	84	90	6 mHg = 6,7%	84	90	6 mHg = 7,1%
15. A. H. (m)	30	4	72	102	30 mHg = 29,4%	72	90	18 mHg = 25 %
16. H. O. (m)	22	6	54	90	36 mHg = 40 %	66	96	30 mHg = 45,5%
17. J. K. (f)	18	4	72	90	18 mHg = 20 %	72	90	28 mHg = 39,9%
18. H. S. (m)	34	6	72	96	24 mHg = 25 %	78	90	12 mHg = 46,2%
19. G. N. (m)	20	6	78	90	12 mHg = 13,3%	66	96	30 mHg = 45,5%
20. J. H. (f)	19	4	72	96	24 mHg = 25 %	60	96	36 mHg = 60 %
21. K. F. (m)	25	6	84	102	18 mHg = 18,5%	78	Kollaps	Kollaps
22. C. W. (f)	29	10	72	102	30 mHg = 29,4%	54	54	0 = Hg
23. H. U. (m)	30	6	78	102	24 mHg = 23,5%	78	96	28 mHg = 35,9%
24. H. S. (m)	26	5	66	90	24 mHg = 26,7%	66	102	36 mHg = 54,5%
25. H. W. (m)	29	6	66	90	24 mHg = 26,7%	66	102	36 mHg = 54,5%
26. L. K. (f)	41	4	78	108	30 mHg = 27,2%	66	90	24 mHg = 36,4%
27. M. G. (f)	19	8	90	126	36 mHg = 28,6%	90	128	38 mHg = 42,2%

TABELLE 5

Kollaps unter Ilidar								Kreislaufverhalten ohne Ilidar			
Name	Alter	Dosis in Dragées à 25 mg	nach ? Zeit	a/ RR Liegen mm Hg	b/ letzter im Stehen gemessener Druck vor dem Kollaps	a/ Frequenz a. Liegen Schläge / Minute	b/ letzte im Stehen gemessene Pulsfrequenz vor dem Kollaps (Schl./Min.)	a/ RR im Liegen mm / Hg	b/ im Stehen	a/ Frequenz a/ im Liegen	b/ im Stehen Schl. / Min.
5. L. D. (f)	25	4	9 Min. Stehen	130 / 80	125 / 100	72	84	145 / 80	140 / 90	84	90
6. W. S. (m)	20	8	8 Min. Stehen	125 / 85	100 / 85	66	90	140 / 85	140 / 85	66	66
7. G. J. (f)	18	4	1 Min. Stehen	125 / 85	90 / 70	72	102	120 / 70	125 / 75	78	78
8. J. R. (f)	14	3	3 Min. Stehen	95 / 70	100 / 80	72	102	105 / 55	110 / 50	84	102
9. H. S. (f)	31	4	8 Min. Stehen	100 / 60	95 / 80	90	102	120 / 75	110 / 80	90	102
21. K. F. (m)	25	6	7 Min. Stehen	130 / 100	115 / 95	78	96	130 / 85	135 / 85	84	102

TABELLE 6

Art	Anzahl der Fälle	Dosierung (in Dragées zu je 25 mg)
Müdigkeit	5	6 (2 Fälle), 8 (2 Fälle) und 10 Dragées
allgemeine Unruhe, Schlaflosigkeit	3	8 (2 Fälle), 10
Schweißausbruch	1	10
Übelkeit ohne Erbrechen	2	6 und 10
Erbrechen	1	6
Kopfschmerzen	5	4, 6, 8 (2 Fälle), 10
Schwindelgefühl	2	3, 4
Kollaps	6	3, 4 (3 Fälle), 6, 8
ohne Nebenwirkungen	17	3 (3 Fälle), 4 (6 Fälle), 5 (2 Fälle) 6 (3 Fälle)

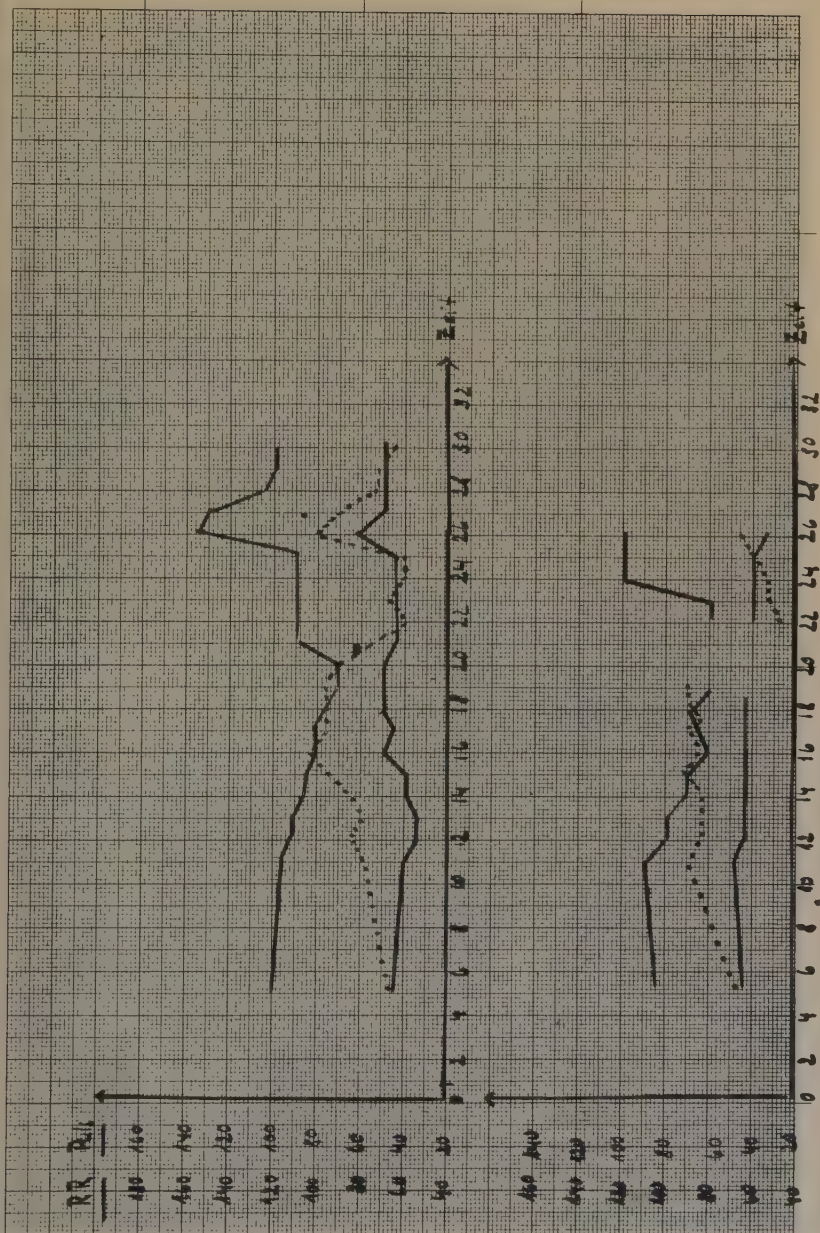


Abb. 1: W. S., 21 J., männl., 8 Dragées Iliad peroral.

Stärkere Einengung der Blutdruckamplitude beim Stehen ohne Iliad, Kollaps beim Stehen mit Iliad.

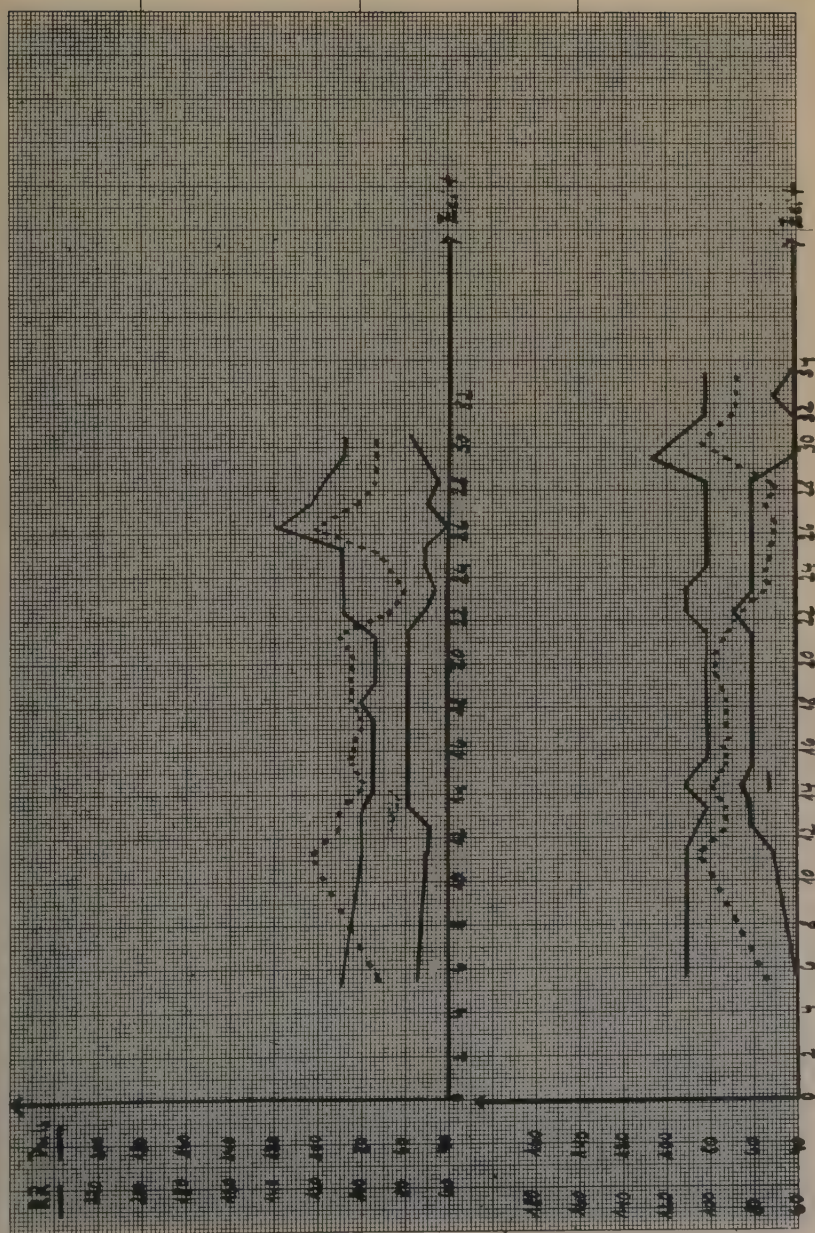


Abb. 2: Ch. W., 30 J., weibl. 10 Dragées Ildar peroral.
 Starke Einengung der Blutdruckamplitude im Stehen ohne und nach Ildar.

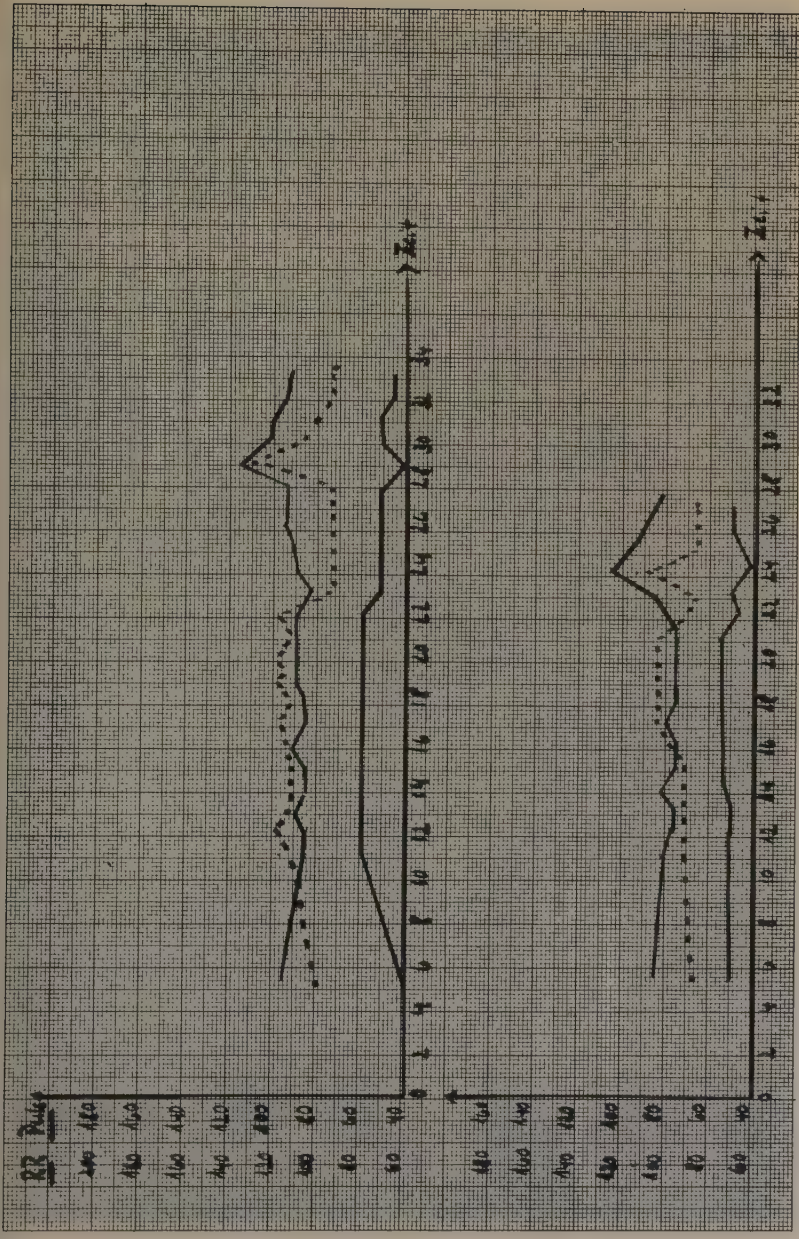


Abb. 3: L. K., 42 J., weibl. 4 Dragées Iliar peroral.
Stärkere Einengung der Blutdruckamplitude im Stehen nach Iliar.

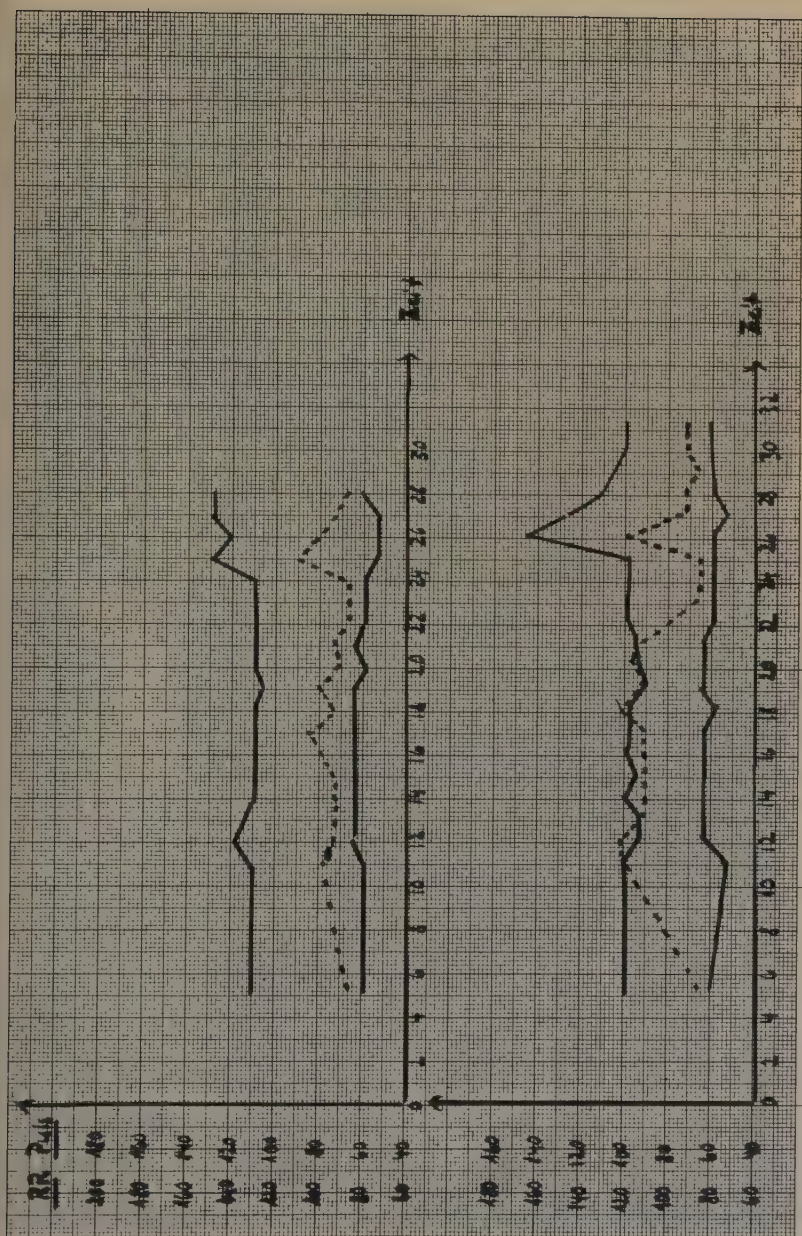


Abb. 4: H. W., 27 J., männl., 6 Dragées Iliad peroral.

Stärkere Einengung der Blutdruckamplitude im Stehen nach Iliad, geringere beim Stehen ohne Iliad.

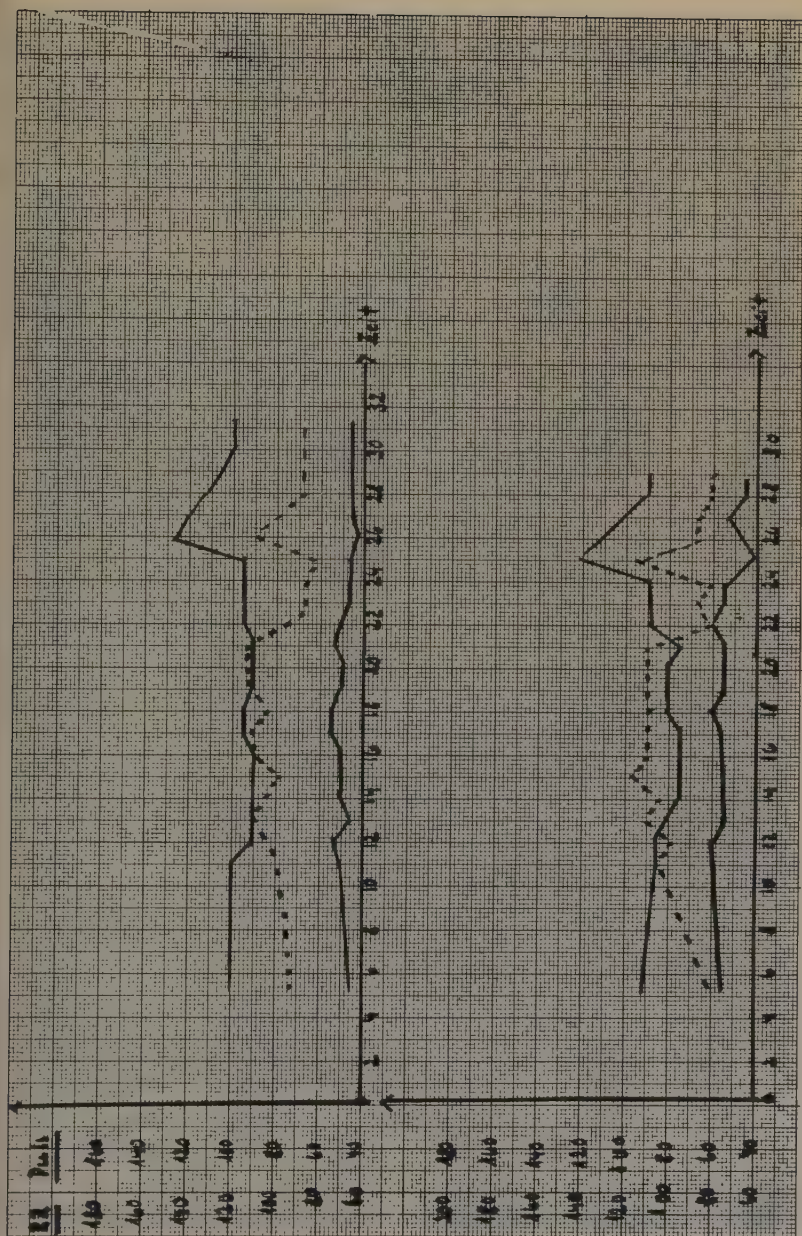


Abb. 5: J.-L. H., 21 J., weibl. 4 Dragées Ilidar peroral.
Stärkere Einengung der Druckamplitude im Stehen nach Ilidar als im Stehen ohne Ilidar.

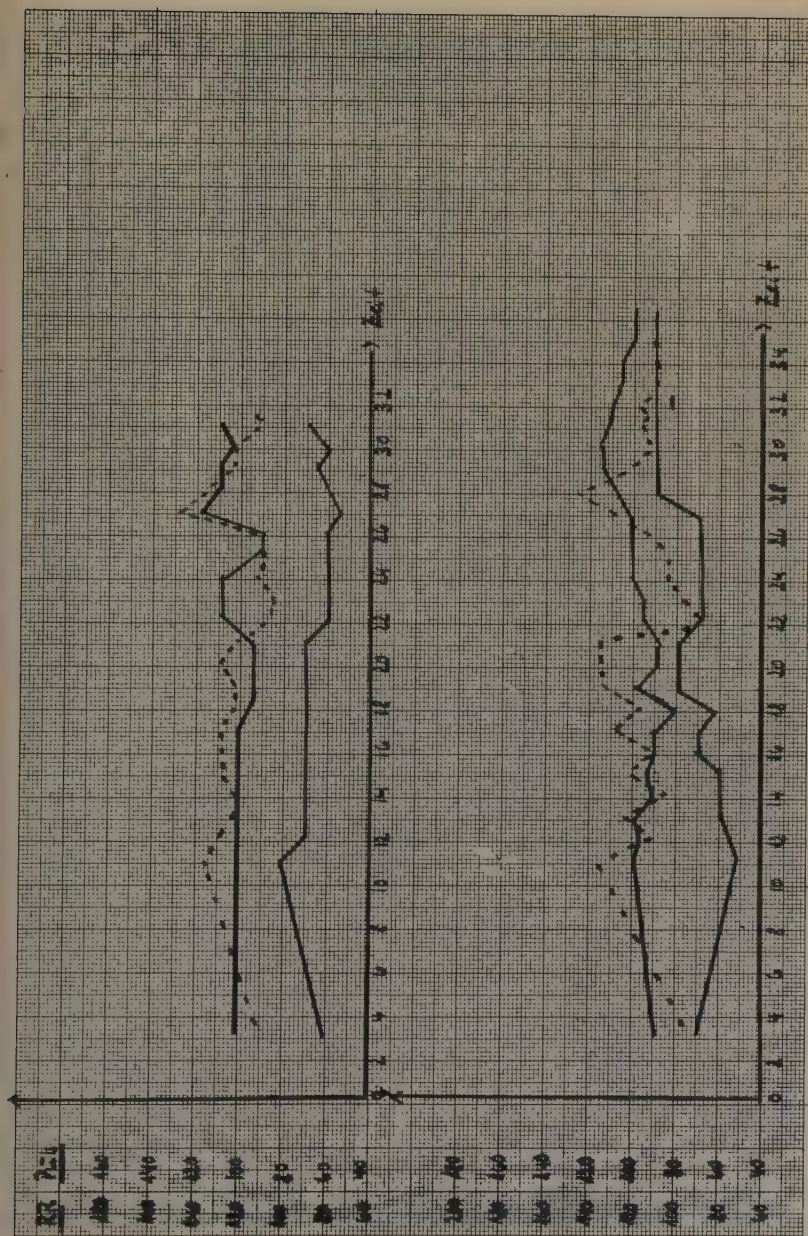


Abb. 6: M. G., 20 J., weibl. 8 Dragées Iliad peroral.
Stärkere Einengung der Blutdruckamplitude im Stehen nach Iliad als im Stehen ohne Iliad.

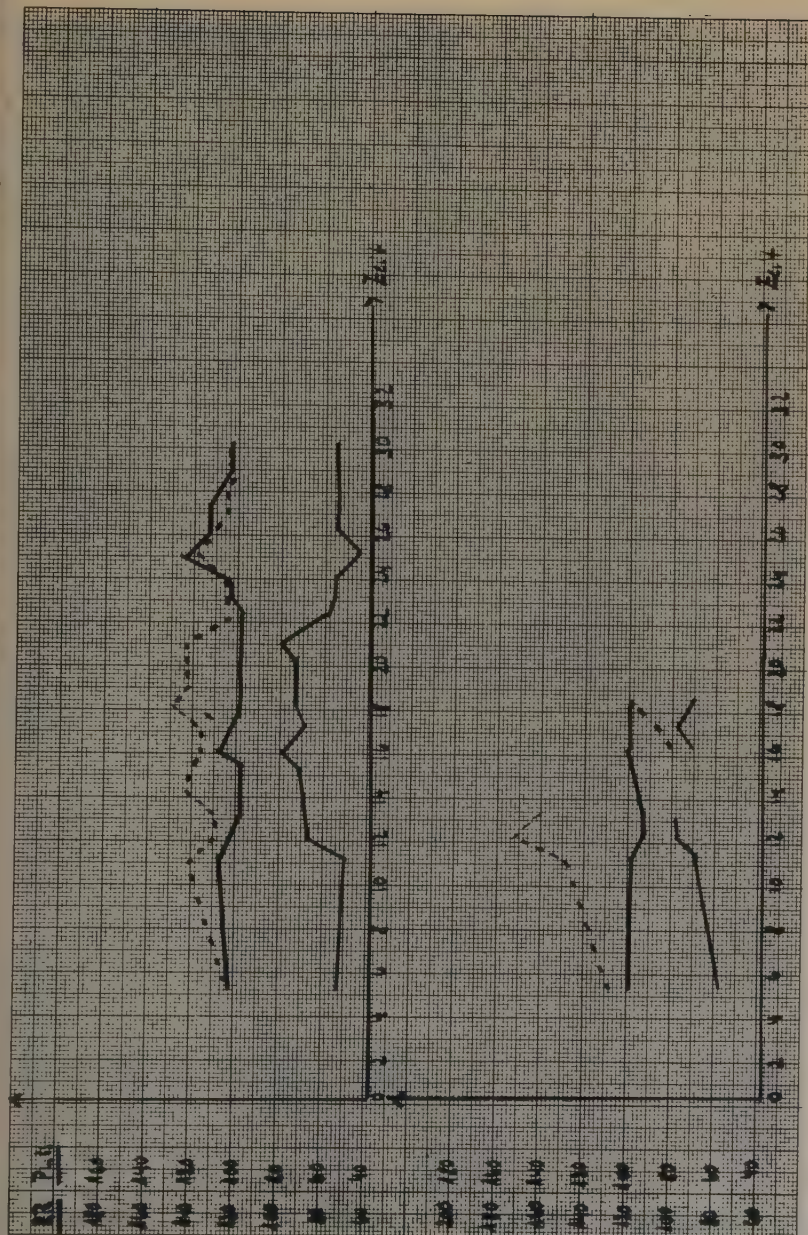


Abb. 7: J. R., 16 J., weibl. 4 Dragées Iliar peroral.
Kollaps im Stehen nach Iliar.

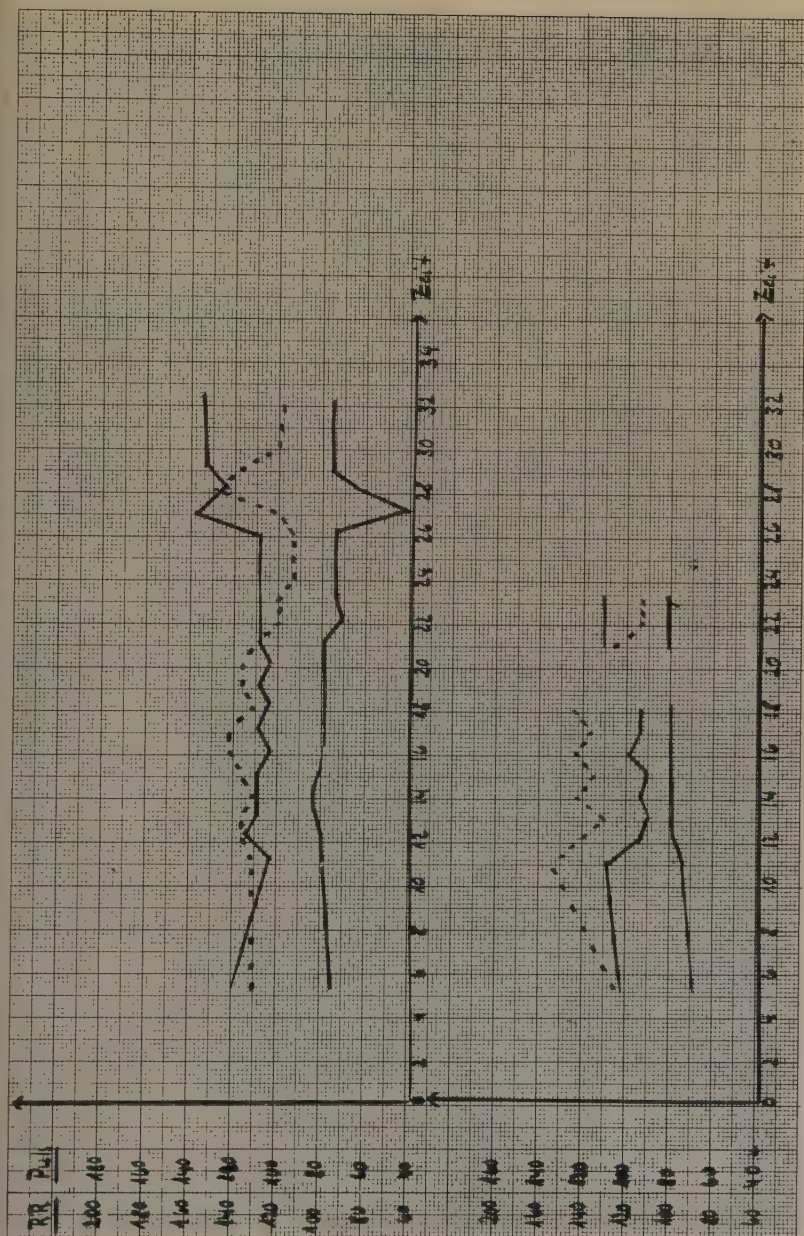


Abb. 8: H. Sch., 32 J., weibl. 4 Dragées Ilidar peroral
Kollaps im Stehen nach Ilidar.

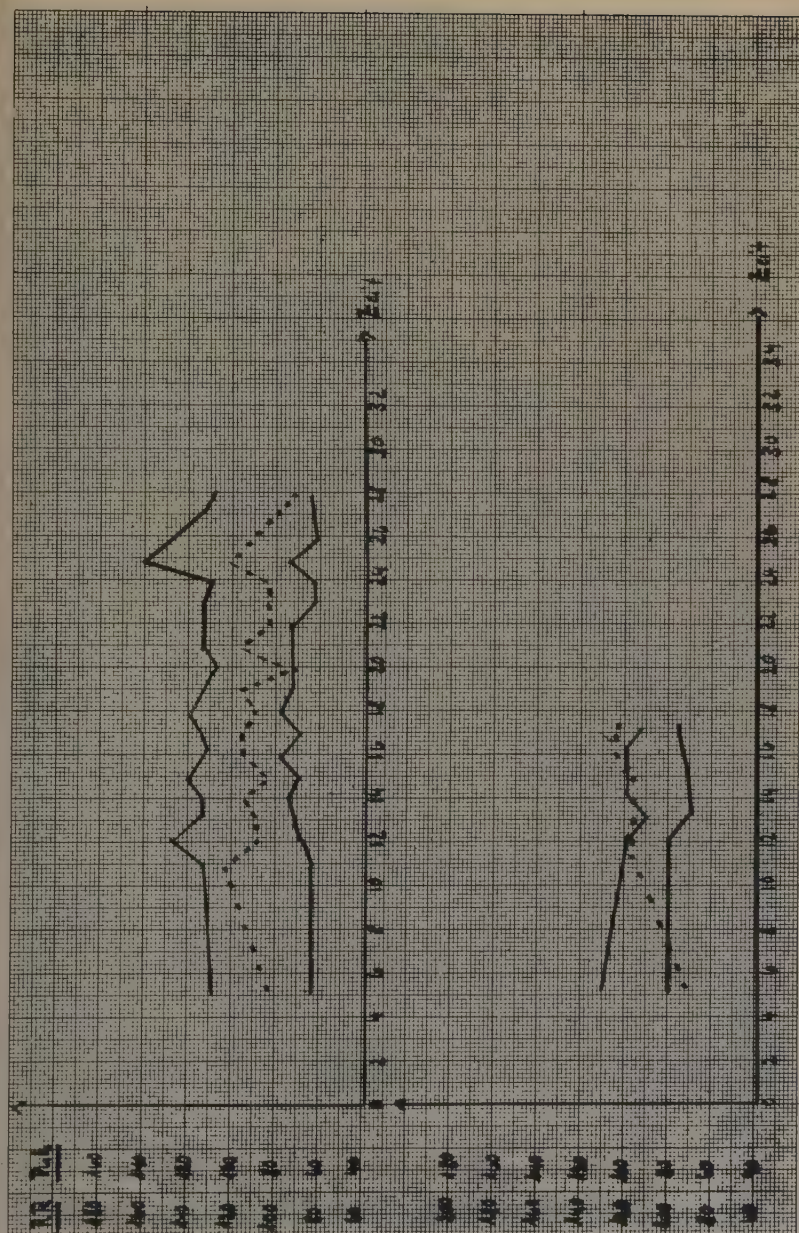


Abb. 9: K.F., 26 J., männl., 6 Dragées Ildar peroral.
Kollaps im Stehen nach Ildar.

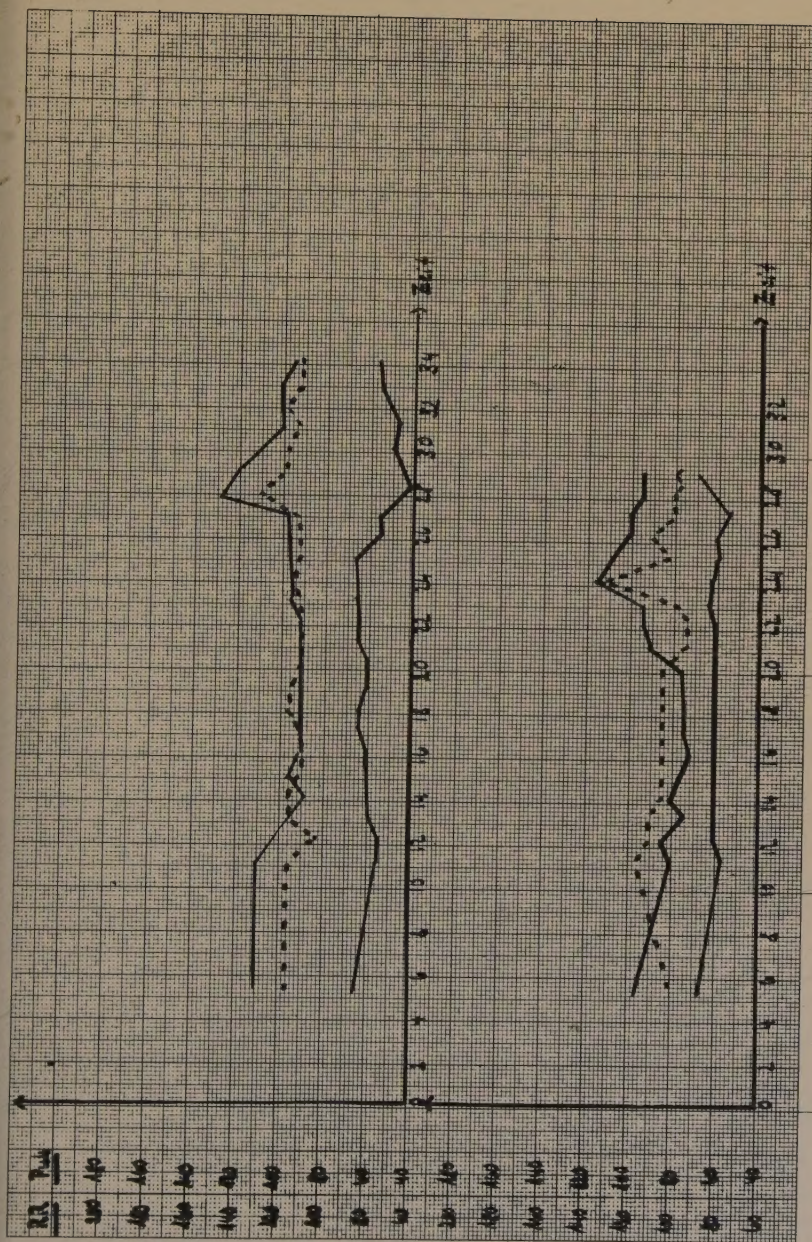


Abb. 10: E. K., 19 J., weibl. 4 Dragées Ilidar peroral
Kollaps im Stehen nach Ilidar.

